

ANNÉE 1965

THÈSE

No

652

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame BARDET-CLARENSON Francine

née le 5 février 1930 à ELBEUF (S.-M.)

Présentée et soutenue publiquement le

L'HÉPATITE LUPOGÈNE

Contribution à l'étude des hépatites lupoides

Etude d'une observation

Président : M. FAUVERT, Professeur

Editions SERG

7 et 9, rue des Filles-du-Calvaire

Paris-3^e - Tél. 272.41.57

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame BARDET-CLARENSON Francine

née le 5 février 1930 à ELBEUF (S.-M.)

Présentée et soutenue publiquement le

L'HÉPATITE LUPOGÈNE

Contribution à l'étude des hépatites lupoïdes

Etude d'une observation

Président : M. FAUVERT, Professeur

Editions SERG

7 et 9, rue des Filles-du-Calvaire

Paris-3^e - Tél. 272.41.57



L'HÉPATITE LUPOGÈNE

Contribution à l'étude des hépatites lupoïdes

Etude d'une observation

à Monsieur le Professeur ^{René} FAUVERT, qui me
fait le grand honneur de présider cette thèse, mes
respectueux remerciements.

*à Monsieur André VARAY, qui m'a guidée dans le
choix de ce travail et dans sa réalisation, ma sincère
gratitude et mes respectueux sentiments.*

à Roland, qui m'a apporté son précieux concours
pour l'impression de cette thèse,
à Pascal et Rémy,
à mon beau-père, le Docteur Edouard PERIER, à
qui je dois ces années d'études médicales,
à ma mère,
toute ma tendresse.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennez (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN

1^{er} ASSESSEUR2^e ASSESSEUR

Gaston CORDIER.

Daniel BARGETON

Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

Anatomie
Anatomie pathologique
Anesthésiologie
Biochimie médicale
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports
Biologie médicale
Biophysique médicale
— —
Cancérologie médicale et sociale
Chimie pathologique
Embryologie
Gérontologie expérimentale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Histologie
Hygiène et médecine préventive
Médecine du Travail
Médecine légale
Microbiologie (Bactériologie et virologie)
Parasitologie
Pathologie chirurgicale
Pathologie exotique
Pathologie expérimentale et comparée
Pathologie médicale
— —
Pathologie respiratoire.
Pathologie et thérapeutique générales
Pharmacologie
Physiologie
— —
Physiologie et pathologie obstétricales
Radiologie médicale.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.

DELMAS (A.)
DELARUE (J.)
BAUMANN (J.)
JAYLE (M.-F.)
MALMEJAC (J.)
FAUVERT (R.)
BUGNARD (L.)
DOGNON (A.)
DJOURNO (A.)
BERNARD (J.)
SCHAPIRA (G.)
TUCHMANN (H.)
N...
JOANNON (P.)
GIROUD (A.)
BOYER (J.)
DESOILLE (H.)
DEROBERT (L.)
FASQUELLE (R.)
BRUMPT (L.-G.)
LAURENCE (G.)
N...
MERKLEN (F.-P.)
LAROCHÉ (Cl.)
BRICAIRE (H.)
TURIAF (J.)
DEPARIS (M.)
CHEYMOL (J.)
BARGETON (D.)
PARROT (J.)
LEPAGE (F.)
DESGREZ (H.)
CAUCHOIX (J.)
CONTE (M.)
LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique
Biochimie médicale
Biologie médicale
Pharmacologie
Physiologie
Physique médicale
Radiologie médicale

OLIVIER (G.)
DESGREZ (P.)
POLONOVSKI (J.)
BOURLIÈRE (F.)
LÉVY (M^{lle} J.)
DEJOURS (P.)
KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	
Clinique cardiologique (Broussais)	
	Beaujon
	Cochin
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	
Clinique gynécologique (Broca)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	
	Broussais
	Broussais
	Cochin
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
	Saint-Antoine
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
	Baudelocque
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
— — — (Cochin)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	
Clinique toxicologique	
Clinique urologique (Cochin)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
Séméiologie médicale	
Séméiologie et clinique chirurgicales	
Séméiologie traumatique et orthopédique	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

MM.

REDON (H.)
SOULÉ (P.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
LEGER (L.)
PATEL (J.)
CORDIER (G.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
FÈVRE (M.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
HAMBURGER (J.)
MARCHEL (G.)
CASTAIGNE (P.)
MILLIEZ (P.)
LENÈGRE (J.)
BROUET (G.)
BARIÉTY (M.)
SÈZE (S. de)
DREYFUS (G.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)
DEBRAY (Ch.)
MARIE (J.)
JUSTIN-BESANÇON (L.)

DEROT (M.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LAGOMME (M.)
MERGER (R.)
VARANGOT (J.)
RENARD (G.)
OFFRET (G.)
AUBRY (M.)
N...
BERNARD (E.)
MICHAUX (L.)
COSTE (F.)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
ABOULKER (P.)
PADOVANI (P.)
DOMART (A.)
POILLEUX (F.)
JUDET (R.)
GOUVELAIRE (R.)
N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie
Maladies infectieuses

Médecine

Oto-Rhino-Laryngologie
Pneumo-Phthisiologie
Rhumatologie

GIBERTON (A.)
BASTIN (R.)
AZERAD (E.)
BOUR (H.)
LAMBLING (A.)
LHERMITTE (F.)
PEQUIGNOT (H.)
PERRAULT (M.)
SIGUIER (F.)
WORMS (R.)
MADURO (R.)
KREIS (B.)
DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)	Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRÜH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)	Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.	Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Neuro-Psychiatrie	GAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)	Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)	Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)	Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)		

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)	Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.)
	BINET (J.-P.)		ALISON (J.)
	BLONDEAU (Ph.)		CANLORBE (P.)
	CERBONNET (G.)		GORIN (R.)
	CHATELIN (C.-L.)		LAFOURCADE (J.)
	DAUTRY (P.)		LEPERCQ (G.)
	DEMIRLEAU		LESTRADET (H.)
	DUBOST (Cl.)		MALLET (R.)
	FAUREL (J.)		MANDE (K.)
	FLABEAU (F.)		MINKOWSKY (A.)
	GALEY (J.-J.)	Pharmacologie	MOZZICONACCI (P.)
	GARBAY (M.)		POLONOVSKI (C.)
	GARNIER (H.)		REY (J.)
	GAUDART-d'ALLAINES		RIBIERRE (M.)
	(Cl. de)		ROSSIER (A.)
	GERMAIN (A.)		VIALATTE (J.)
	LATASTE (J.)		
	LOYGUE (J.)		BOISSIER (J.)
	MAILLARD (J.-N.)		LECHAT (P.)
	MERCADIER (M.)		
Pathologie exotique	NATALI (J.)	Physiologie	BARRES (G.)
	PELLERIN (D.)		DURAND (J.)
	PERROTIN (J.)		GIRARD (Fr.) m. conf.
	PREMONT (M.)		HUGELIN (A.)
	ROBERT (H.)		LAURENT (D.)
	THOMERET (G.)		SCHERRER (J.)
	VAYSSE (J.)		pr. s. ch.
			VASSEUR (B.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.)	Physique médicale	CHANTEUR (J.)
	COTTENOT (Fr.)		COURSAGET (J.)
	LÉPER (J.) pr. s. ch.		GREMY (F.) m. conf.
	MAURICE (J.)		MILHAUD (G.)
	MIKOL (Cl.)		PAGÈS (J.-Cl.)
	PAUPE (J.-R.)		PELLERIN (P.)
			ROUCAYROL (J.-C.)
			pr. s. ch.
			TUBIANA (M.) m. conf.
Pathologie médicale	ACAR (J.)	Pneumo phthisiologie	DECROIX (G.)
	AUQUIER (L.)		ISRAEL (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)		MEYER (A.)
	BEAUMONT (J.-L.)		RENAULT (P.)
	BERNIER (J.-J.)		SORS (Ch.)
	BOUVIER (J.)	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.)
	BOUVRAIN (Y.)		DUCHE (D.)
	BRISSAUD (H.)		FLAVIGNY (H.)
	BROCARD (H.)		
	BUGE (A.)		
	CANIVET (J.)		
	CARLOTTI (J.)		
	CATINAT (J.)		
	CHRÉTIEN (J.)		
	CLOAREG (M.)	Radiologie médicale	DUBOST (J.)
	COBLENTZ (B.)		LEFEBVRE (J.)
	CONTAMIN (F.)		MICHEL (J.-R.)
	COURY (C.)		
	DEBRAY (J.)		
	ÉTIENNE (J.-P.)		
	FREZAL (J.)		
	FRITEL (D.)		
	FUNCK-BRENTANO (J.-L.)		
	GRIVAUX (M.)	Stomatologie	MASSIAS (P.)
	HAZARD (J.)		
	HENNEQUET (A.)		GAUHEPE (J.)
	HIMBERT (J.)		CERNEA (P.)
	HOUSSET (E.)		CHAPUT (M ^{me} A.)
	LAGRUE (G.)		m. C. agr.
	LESOBRE (R.)		CREPY (Cl.)
	LEVEQUE (B.)		FLEURY (R.)
	MACREZ (C.)		GRELLET (M.)
	MOREAU (L.)	Thérapeutique	
	NENNA (A.)		CHASSAGNE (P.)
	NICK (J.)		FOUET (P.)
	POULET (J.)		LABET (R.)
	ROYER (P.)		MARCHE (J.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)		
	THIBAUT (Ph.)		
	TOURNEUR (R.)		
	VILLIAUMEY (J.)		
	WOLFROMM (R.)		
		Urologie	AUVERT (J.)
			MOULONGUET (A.)
			QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

INTRODUCTION

Dans le groupe des hépatites chroniques, qui sont l'objet actuellement d'une réévaluation, se situe une forme très particulière, dont l'autonomie a été signalée depuis une dizaine d'années, de nombreux cas ayant été publiés, depuis, dans le monde.

Cette forme d'hépatite chronique se voit chez la femme jeune, elle est caractérisée par des modifications immuno-chimiques et immuno-hématologiques importantes.

Grâce au matériel biopsique hépatique, fourni par plus de 60 observations mondiales, les découvertes microscopiques ont éclairé d'un jour nouveau ces formes, en montrant des lésions histologiques d'hépatite chronique, voisinant avec des lésions nécrotiques actives, telles qu'on les observe dans les hépatites virales aiguës.

Ces formes « d'hépatite chronique évolutive » de la femme jeune, avec anomalies immunologiques, présence d'anticorps antinucléaires, existence de cellules de Hargraves, ont été appelées « hépatites lupoides », en raison des stigmates cliniques et biologiques de la maladie lupique qui accompagnaient volontiers ces hépatites, celles-ci toutefois ne possédant pas de lésions spécifiques du lupus érythémateux disséminé.

Nous voudrions étudier un cas, parmi ces « hépatites chroniques actives », qui, présentant au départ tous les signes d'une hépatite lupoïde, évolue d'une façon particulière car il débouche sur un tableau authentique de lupus généralisé: il peut être appelé « hépatite lupogène » (A. Varay).

En 1956, Bearn, Kunkel et Slater attirent l'attention sur une forme de lésion hépatique chronique, survenant chez des femmes jeunes, qui est caractérisée par une *cirrhose nodulaire*, une forte *hypergamma-globulinémie*, et des *épisodes arthralgiques*, une de leurs malade avait un *test L.E. positif*. En 1955 avaient été rapportés des cas similaires avec test L.E. positif, de Josk et King, Bettley, Heller, Zimmermann, Rozengvaig et Singer.

La même année, Mackay, Taft et Cowling, rapporteurs australiens, adoptèrent le terme d'*hépatite lupoïde*, en regroupant des malades atteints d'hépatite chronique et présentant des éléments cellulaires L.E.

Dans les années qui suivirent, Bartholemew, Hagedorn, Cain et Bagentoss, Aronson et Montgomery, Wilkinson et Sacker, Page et Good, Fischer, Mac Kay et Wood, publiaient de leur côté de nombreuses observations, présentant la même symptomatologie clinique, avec des résultats de laboratoire identiques, mais sans tests cellulaires L.E. positifs. Ils parlaient d'« *Hépatite chronique active* » et d'« *Hépatite subaiguë* ».

Tisdale Wa, Jones et Castleman, Mackay et Coll., signalaient, eux, la ressemblance de l'hépatite lupoïde, avec l'hépatite virale dans ses débuts, et la possibilité d'une évolution vers la cirrhose post-nécrotique.

En France, plusieurs observations ont été publiées dans ces dernières années :

2 observation dans le service de M. Alagille ;

1 observation dans le service du Professeur Charles Debray ;

1 observation dans le service du Professeur Justin Besançon ;

1 observation par Rauber et Petit (Nancy) ;

1 observation dans le service de M. A. Varay à l'Hôpital Beaujon-Clichy.

Nous étudierons dans le détail cette dernière observation.

Alors que 60 observations publiées à l'heure actuelle dans le monde sont celles de femmes jeunes (moins de 35 ans), 2 cas en France, et 13 cas américains de Telfer B. Reynold, Hugh A. Edmondson, Roberts L. Peters, Allan Redeker, ont permis de constater que l'hépatite lupoïde n'atteint pas uniquement la femme jeune, mais des sujets plus âgés (60 ans et plus). Les auteurs américains expliquent qu'ils ont retrouvé chez ces malades des signes d'hépatite chronique avec un taux très élevé de transaminases et qui étaient classées habituellement dans les hépatites virales aiguës.

L'HÉPATITE LUPOÏDE

L'hépatite lupoïde est une hépatite chronique évolutive avec cellules de Hargraves, survenant électivement chez la femme (83% des cas).

Comme nous l'avons déjà mentionné, les dernières publications américaines (Annales de Médecine Internationale, octobre 1964), et deux publications françaises récentes (celle du Professeur Justin-Besançon, Semaine des Hôpitaux, et celle de M. André Varay, Société médicale des Hôpitaux de Paris) montrent que l'hépatite lupoïde peut survenir à tout âge. Si la femme est atteinte dans la majorité des cas, il existe cependant des cas masculins (1 cas de Telfer, Hugh, Roberts, Redeker, et 5 cas de Mac Kay et Wood).

Le mode de début a souvent un caractère imprécis : c'est tantôt une hépatomégalie discrète, tantôt un catarrhe gastro-intestinal.

La maladie peut aussi commencer par des arthralgies qui revêtent la forme d'une polyarthrite évolutive.

Ou encore, l'attention est attirée vers une altération de l'état général : fièvre, une infection respiratoire, des adénopathies, des signes rénaux ; en réalité, il est difficile de préciser le début réel des troubles.

A une phase ultérieure, les signes vont se préciser :

1) Signes hépatiques.

L'ictère, mais qui n'est pas constant.

L'hépatomégalie, qui, elle, se retrouve constamment.

Une splénomégalie et des signes d'hypertension portale (ils peuvent manquer).

Des œdèmes.

Des angiomes stellaires.

Les troubles menstruels ont été décrits comme un signe de l'hépatite lupoïde ; en effet, chez de nombreux malades étudiés, l'aménorrhée était constante (femmes en période d'activité génitale). Mais ce signe étant banal dans les cirrhoses alcooliques notamment, il ne doit être considéré que comme un témoin d'un dysfonctionnement hépatique.

2) Signes systémiques.

— La fièvre est fréquente.

— Des manifestations pleurales ou pulmonaires peuvent se voir.

— Des atteintes cardio-vasculaires, péricardites en particulier (6 observations).

— Beaucoup plus rarement endocardite (1 cas).

— Des signes ostéo-articulaires : arthrites fugaces ou plus prolongées, arthralgies, myalgies, ostéalgies.

— Les éruptions cutanées sont très caractéristiques : soit qu'elles réalisent le faciès lupique typique, soit qu'elles revêtent des formes variées : rash, érythème noueux, urticaire, photosensibilisation, éléments purpuriques.

Cette évolution clinique s'étale sur plusieurs années (3 à 6 ans).

Parfois la survie est plus longue.

Souvent la mort survient, du fait de complications hépatiques.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DE L'HÉPATITE LUPOÏDE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ponctions biopsies hépatiques et péritonéoscopie ont permis de préciser les lésions hépatiques de la maladie.

Les modifications histologiques sont un processus de destruction continue dans le parenchyme hépatique qui n'est à aucun moment très important.

Il s'agit d'une destruction lobulaire, avec des nodules de régénération. Il existe une réaction inflammatoire d'accompagnement, et une prolifération du tissu connectif.

Dans les premiers stades de la maladie, on observe une nécrose active des cellules parenchymateuses de type éosinophile, avec cytoplasme granuleux ou vacuolaire; les noyaux se fragmentent, et à un stade plus avancé de la nécrose, le cytoplasme paraît se désintégrer.

Un infiltrat diffus de cellules rondes fut observé dans certains cas, l'infiltration siégeant dans les foyers anciens de nécrose, marquée par le collapsus et la destruction de l'architecture. Les espaces porte renferment habituellement un infiltrat cellulaire rond.

En résumé, ce sont des signes histologiques d'hépatite chronique, active, avec :

- Destruction lobulaire.
- Réaction inflammatoire et fibroblastique.
- Infiltration plasmocytaire.
- Foyers de nécrose.
- Nodules de régénération.

Quels sont les traits microscopiques qui permettent de distinguer précocement l'hépatite lupoïde de l'hépatite virale ordinaire ?

Dans 4 observations rapportées par des auteurs californiens (Hôpital de Los Angeles), sont notées des différences pathologiques :

- Troubles de l'uniformité de la taille des lobules.
- Importance de la prolifération du tissu connectif (qui est sans rapport avec l'importance de la nécrose cellulaire).

- Grande prolifération des cellules de Küpffer.
- Absence relative de pigments lipochromes dans le cytoplasme.

Aucune de ces différences, naturellement, n'est pathognomonique, mais leur groupement fait penser plutôt à une hépatite lupoïde. Toutes ces lésions que nous venons de décrire représentent un stade précoce de la maladie.

A une phase ultérieure, on observe des lésions cirrhotiques post-nécrotiques, avec fibrose inflammatoire, et des lésions dégénératives des hépatocytes.

Signalons que des ponctions-biopsies répétées chez des mêmes sujets, ont permis d'observer des stades intermédiaires entre la forme hépatitique et la forme cirrhotique post-nécrotique. Les signes histologiques de cirrhose, ou d'hépatite chronique + nécrose aiguë dans les pseudo-lobules avec leur exsudat d'accompagnement, ont été appelés par les rapporteurs de Los Angeles « Troubles du Foie télescopique », rapprochant ce terme de celui d' « urines télescopiques », décrit par Krupp en 1944 : les sédiments urinaires chez les malades atteints de troubles du collagène contenaient des éléments suggérant à la fois une lésion rénale aiguë et chronique.

A un stade avancé de la maladie, la nécrose des cellules hépatiques, et la régénération nodulaire, aboutissent à un foie nodulaire (vérifié par la péritonéoscopie chez 6 malades de l'Hôpital de Los Angeles, et par l'autopsie de l'un d'eux). Les auteurs possédaient en outre des éléments biopsiques intéressants, chez un groupe de malades atteints d'un trouble hépatique chronique associé à une hypergammaglobulinémie, mais sans test L.E. positif. Les modifications microscopiques observées dans ce groupe de malades étaient semblables à celles de sujets porteurs d'une hépatite lupoïde confirmée.

SIGNES BIOLOGIQUES

Nous voici amenés à parler maintenant des *signes biologiques* de l'hépatite lupoïde, et en premier lieu de la cellule L.E., sa signification, sa valeur pathologique.

Rappelons que la cellule L.E. est un test biologique, découvert en 1948 par Hargraves, qui a ouvert des perspectives théoriques nouvelles sur le mécanisme intime de la maladie lupique en général. La cellule de Hargraves est un polynucléaire, qui apparaît dans le sang ou la moelle osseuse, après incubation du prélèvement, in-vitro, et que caractérise l'inclusion d'un corps arrondi, donnant les réaction tinctoriales de l'acide désoxyribonucléique. Ce sont des polynucléaires, neutrophiles le plus souvent, renfermant un corps volumineux, arrondi, anhiste, et sans structure chromatiniennne, possédant les réactions de l'acide désoxyribonucléique.

Le sang lupique contient, en outre, in-vitro, des corpuscules L.E. (corps d'inclusion, libres), et des rosettes (6 à 10 polynucléaires agglutinés en couronne autour d'un corpuscule L.E.) qui ont une valeur diagnostique comparable à la cellule L.E. Il faut trouver un nombre élevé de cellules L.E. (au moins 10 images au milieu de 500 leucocytes) pour que ce test ait une spécificité pratique.

Haserick montrait, quelques mois plus tard, que la production de cellules L.E. était due à la présence dans le sérum du malade d'un facteur L.E., supporté par les gamma-globulines et capable de provoquer le phénomène sur n'importe quels leucocytes, même ceux d'un sujet sain. Ce facteur est reconnu, aujourd'hui, comme un anticorps anti DNA. Les gamma-globulines ayant une affinité particulière pour certains constituants du noyau, la formation de cellules L.E. est secondaire à la phagocytose par les polynucléaires vivants, de ces noyaux sensibilisés (Seligmann).

Le phénomène L.E. n'est pas spécifique de la maladie lupique. On l'observe aussi dans les :

- périartérites noueuses,
- lupus discoïde chronique (forme de lupus érythémateux disséminé pour certains),
- dermato-myosite,
- sclérodermie,
- réactions à certains produits (Hydralazine),

- certaines anémies hémolytiques,
- amyloidoses,
- certaines glomérulo-néphrites (discuté),
- dermatite herpétiforme,
- tuberculose miliaire.

Dans l'hépatite lupoïde, la présence de cellules L.E. est actuellement considérée comme le témoin de phénomènes immunologiques; elle n'a pas de signification nosologique précise.

Prendent une valeur diagnostique plus précise les autres signes biologiques.

Si les troubles biologiques hépatiques sont banaux, étant ceux des hépatites chroniques, les perturbations protidiques sont fort caractéristiques :

- l'hypergammaglobulinémie est très élevée et de façon constante,
- les protides totaux sont souvent un peu abaissés.

Les anomalies hématologiques sont :

- une anémie (de type hémolytique),
- une leucopénie,
- une thrombopénie,
- une accélération de la vitesse de sédimentation (plus de 20 mm dès la 1^{re} heure).

Les réactions immuno-hématologiques que nous aurons l'occasion d'étudier et de commenter ultérieurement, à propos de notre observation, sont importantes à préciser :

- détermination du test de Coombs érythrocytaire,
- leucoagglutinines,
- leuco-précipitines,
- anticorps anti-thrombocytaires,
- anticorps anti-DNA (Seligmann) :
 - a) réaction de précipitation,
 - b) réaction de fixation du complément,
 - c) réaction de floculation des particules de bentonite,
- étude immuno-électrophorétique :
 - étude du taux de la β_1 A. globuline,
 - étude du taux de la β_2 A. globuline.

Au terme de ce bref aperçu clinique, biologique et histologique, l'hépatite lupoïde se présente comme une affection autonome, et non comme une simple localisation hépatique d'un lupus érythémateux disséminé. Tous les auteurs ont cependant souligné l'étroitesse des rapports entre ces deux affections notamment sur le plan immunologique.

1°) La notion de base est la relative rareté de l'atteinte hépatique au cours du L.E.D. Si l'hépatomégalie y est relativement fréquente (selon Kofmann, Mackay, Sheam, Pirofsky, 35 % des cas), l'ensemble des travaux ayant porté sur la recherche

de l'atteinte hépatique, clinique, biologique, histologique, au cours du L.E.D. permet de constater que la lésion hépatique est latente, inconstante, et restant à l'arrière-plan du tableau.

2°) L'hépatite lupoïde se distingue du L.E.D. par la prédominance quasi exclusive, des signes hépatiques; c'est une hépatite chronique, évolutive, survenant chez la femme, ayant des stigmates biologiques et volontiers cliniques du L.E.D. (Prof. Justin-Besançon). Selon Mackay, la lésion hépatique serait primitive déclenchant des phénomènes immunitaires: les composants cellulaires du foie, devenant antigéniques, les anticorps formés secondairement attaqueraient à leur tour la cellule hépatique, d'où la notion de maladie auto-entretenu; cette hypothèse, chère à Noel Fiessinger, prend ici toute son actualité.

3°) L'observation que nous présentons ici apporte plusieurs arguments en faveur de la nature « lupo-gène » de l'hépatite.

Tout se passe, en effet, comme si cette hépatite lupoïde déclenchait l'apparition secondaire d'un lupus érythémateux disséminé (A. Varay, « Revue de Médecine », novembre 1964). Cette observation réalise, moins l'ictère, l'entité clinique décrite par les auteurs australiens, mais l'évolution est assez particulière, car nous assistons à l'éclosion de phénomènes lupiques, au cours de l'évolution.

Tout se passe comme si l'hépatite chronique active initiale engendrait une réaction immunologique d'ensemble, en l'occurrence, un lupus. Nous proposons le terme d'*hépatite lupogène* à ce tableau clinique original apparu en 1964 chez la malade suivante :

OBSERVATION :

Mme Marthe L..., employée de restaurant, âgée de 64 ans, vient à la Consultation de Médecine de l'Hôpital Beaujon en octobre 1963, inquiétée par un amaigrissement important apparu progressivement depuis mai 1963: la malade dit avoir perdu 12 kg. Cet amaigrissement s'accompagne d'asthénie, d'anorexie, d'un état sub-fébrile, enfin, récemment, d'épistaxis et de métrorragies de petite abondance.

Mme L... menait une vie active jusqu'en 1963. Il n'existe aucun antécédent cardio-vasculaire, aucune hypertension, aucune manifestation pleuro-pulmonaire, ni articulaire parmi ses antécédents. Il n'y a pas eu d'épisode fébrile inexpliqué, jamais d'œdèmes, d'hématurie, de protéinurie.

Il n'y a pas d'intoxication éthylique; il n'y a jamais eu d'ictère ni de colique hépatique. Cependant, de longue date existe une intolérance à certains aliments.

Une cholécystographie orale en octobre 1962 montre une vésicule non lithiasique, s'évacuant normalement, des voies biliaires libres.

En août 1963 : l'existence de douleurs abdominales à type colitique fait rechercher des parasites dans les selles et découvrir des kystes amibiens. A cette époque déjà existait une accélération importante de la vitesse de sédimentation : 65 à la 1^{re} heure, 102 à la 2^e heure. Il ne semblait pas exister d'hépatomégalie, aucun autre examen n'a été fait.

Enfin, Mme L... n'a subi aucune intervention chirurgicale, n'a jamais reçu de transfusions. Elle n'a pas eu de grossesse ; ménopausée à l'âge de 54 ans.

A son entrée dans le service en janvier 1964, l'état de la malade est bon malgré l'amaigrissement important (taille 1,60 m, poids 47 kg). La température est à 37° 3 le matin, 38° le soir. La diurèse est de 1,500 litre ; les urines sont de couleur normale.

Lors de l'examen clinique, on ne note pas de subictère conjonctival.

Les bruits du cœur sont réguliers, bien frappés, la T.A. à 13-9. L'auscultation pulmonaire est normale, il n'y a pas de matité.

L'examen de l'abdomen révèle une hépatomégalie importante. Si le bord supérieur du foie est en place, le bord inférieur déborde de cinq travers de doigt le rebord costal.

Cette hépatomégalie est homogène et régulière, étendue aux deux lobes. Le foie est ferme, son bord inférieur lisse, il n'est pas douloureux. Il n'y a pas de reflux hépato jugulaire. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale. La rate n'est pas palpable.

Les fosses lombaires sont souples. Les reins sont palpables, de taille normale.

Les aires ganglionnaires sont libres.

L'examen neurologique est normal.

La palpation de la thyroïde, des seins ne révèle aucune anomalie.

Il n'existe aucune manifestation articulaire.

Il n'y a pas d'œdèmes.

Il n'y a pas de purpura, pas d'éléments cutanés.

Le fond d'œil est normal.

L'examen O.R.L. ne décèle aucune anomalie expliquant les épistaxis.

L'examen gynécologique est normal.

Les réactions cutanées à la tuberculine (I.D. 50 U) sont négatives.

Au terme de cet examen se pose donc le problème d'une *hépatomégalie isolée*, avec fièvre modérément élevée et irrégulière. Les anomalies biologiques vont mettre sur la voie du diagnostic d'hépatite lupoïde.

a) La vitesse de sédimentation est accélérée: 50 à la 1^{re} heure, 90 à la 2^e heure.

b) Il existe une considérable élévation des γ globulines.

— Protidestotaux: 81,30 g.

— Alb: 33 $\alpha_1 = 2$ $\alpha_2 = 6$ $\beta = 7$ $\gamma = 52\%$.

c) La numération globulaire montre:

— une anémie à 3 500 000 GR,
— une leucopénie à 3 000 GB,
avec 48% de polyneutrophiles,

9% éosinophiles,

35% lymphocytes,

8% monocytes,

— plaquettes: 120 000,

— hémoglobine: 67%,

— hématocrite: 33.

d) L'exploration hépatique (Service Prof. Fauvert) révèle :

— Bilirubine totale < 8 mg. Bilirubine indirecte < 5 mg.

— Cholestérol $\frac{E}{T} = \frac{1}{1,60} = 0,62$.

— Transaminases: SGOT 180 unités.
SGPT 85 unités.

— Phostatases alcalines: 3 u.

— Fer sérique: 115 γ .

Réactions de floculation:

— Gros 1,10 cc.

— Hanger +++.

— Thymol 74 uv.

L'étude de l'hémostase (Service Prof. Fauvert) montre :

— un temps de saignement 2 mn 30,

— fragilité capillaire importante,

— plaquettes 120 000,

— temps de coagulation 9 mn,

— la rétraction du caillot est normale,

	<i>Témoin</i>	<i>Malade</i>
— temps de Howell:	3 mn	3 mn 15
— tolérance à l'héparine:	6 mn 9 mn	6 mn 30 10 mn 30

— temps de Quick = 59%

Prothrombine vraie = 53%

Complexe VII = 53%

Proaccélérine = 68%

— Temps de thrombine = 21 sec (témoin 15 sec)

— Taux de fibrine = 3,50 gr

La redissolution du caillot est normale.

La recherche d'un anticoagulant circulant est négative.

Le thromboelastogramme montre sur plasma sédimenté :

$\alpha = 23$ mn (13 à 18).

$\alpha K = 32$ mn.

K = 9 mn (4,5 - 6,5).

à 57 mn (53 à 64).

L'épreuve à la Bromo sulfone phtaléine montre une rétention sanguine de 86% à 15 mn, 34% à 45 mn. L'amylasémie est à 130 μ ; l'amylasurie à 32 U.

La recherche des parasites dans les selles est négative.

Par ailleurs, l'azotémie est 0,39 g.

Il n'y a pas de protéinurie : l'ionogramme est normal.

Les Tests d'Addis montrent :

	débit/minute	
— Leucocytes :	1 000 H	3 000 cc
— Hématies :	2 100 L	7 000 cc

L'uroculture sur milieu ordinaire et Lowenstein est négative.

La réaction de Bordet Wasserman est négative.

Des explorations radiologiques ont été faites :

— La radiographie thoracique à l'entrée permet de voir un cœur de volume normal. Il n'y a pas d'opacité pulmonaire; les culs de sac pleuraux sont libres. Les hiles sont normaux.

— La radiographie d'estomac est normale.

— L'urographie intraveineuse est normale.

— Enfin, l'électrocardiogramme est normal.

1) Une laparoscopie est faite le 9-1-1964 (Dr Berthelot).

— Le foie a un aspect inflammatoire, congestif, légèrement chamois, assez ferme au palper; avec un petit kyste bleuté sur le ligament suspenseur du foie. Il existe de petites formations acineuses sur le bord antérieur du lobe droit. Périhépatite intense surtout sur le lobe gauche qui est hypertrophié. La vésicule est grosse, nacrée, bleutée.

2) La ponction Biopsie (Prof. Agrégé Orcel).

L'architecture du parenchyme est conservée. Les espaces portes sont épaissis par une sclérose jeune, très infiltrée d'éléments inflammatoires subaigus. De minces tractus fibreux ont tendance à unir des espaces portes entre eux. Dans l'un d'eux, l'infiltration cellulaire comporte des éléments histiocytaires, peut-être très vaguement épithélioïdes.

Par ailleurs, on relève quelques petits groupements histiocytaires mêlés à des cellules rondes dans le parenchyme lobulaire.

Certains hépatocytes contiennent des petites vacuoles claires répondant peut-être à des graisses.

En résumé, c'est essentiellement un processus de légère sclérose portale, avec réaction inflammatoire et de réticulose non spécifique.

Les anomalies biologiques, l'histologie font demander :

- une réaction de Waaler Rose qui est négative,
- un test au latex qui est négatif,
- une immunoélectrophorèse (D. Danon, lab. du Prof. Seligmann). Celle-ci révèle :
 - une augmentation très modérée de l'haptoglobine, de l' α_2 macroglobuline, de la β_2 A globuline et de la β_2 macro globuline,
 - une importante augmentation des γ globulines.

L'immunosérum n'a pas permis de mettre en évidence des γ globulines immuno-chimiquement anormales.

Les autres fractions protéiques sont sensiblement normales.

La recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence est positive à la dilution de 1/2 000 et 1/1 000 avec un aspect homogène et moucheté des noyaux.

L'étude immunohématologique (Prof. agrégé Dausset) révèle la présence d'une substance γ globulinique se fixant spécifiquement sur les leucocytes et sur les plaquettes.

Enfin, la recherche des cellules L.E. est positive.

L'évolution clinique vient appuyer les données de laboratoire. En effet : dans les jours qui suivent la laparoscopie, apparition d'une fièvre à 39°. La fièvre persiste pendant une semaine, gardant un caractère irrégulier, puis la courbe thermique revient à son allure initiale.

L'examen clinique met en évidence :

— D'une part, un érythème non purigineux localisé à la région fessière et dorsale ; celui-ci disparaît en huit jours sans séquelles ;

— D'autre part, une submatité de la base droite, et la radiographie thoracique montre le comblement du cul de sac pleural droit.

Il n'y a pas de liquide à la ponction pleurale.

Enfin, trois semaines après le début de l'observation alors que le malade était depuis 5 jours sous corticothérapie (12 mg de paramétasone) (Dilar) apparaît une éruption considérable du visage. Cette éruption est érythémateuse, en quelques points squameuse, faite d'éléments isolés congestifs comprenant quelques papules et macules, quelques éléments sont confluents.

L'éruption occupe la face, le cou, particulièrement marquée sur les paupières, le sillon nasogénien et le cou.

Enfin, quelques éléments siègent isolément à la face dorsale du pouce droit et à la base de l'index droit.

Les muqueuses sont indemnes.

La corticothérapie est modifiée: on soumet la malade à la Prednisone (30 mg) et à l'hydroxychloroquine (Plaquénil).

En 4 à 5 jours, l'éruption s'atténue au niveau du visage où apparaît une légère desquamation, mais elle s'étend au niveau des bras, du thorax, de l'abdomen, faite d'éléments congestifs.

En 15 jours, cet exanthème régresse totalement. La malade sort de l'hôpital et est soumise à un traitement de Prednisone, à la dose de 20 mg par jour.

L'hépatomégalie reste inchangée.

Fin septembre 1964, elle a présenté un nouvel épisode fébrile important et est hospitalisée à l'Hôpital Lariboisière dans le Service du Professeur Lamotte qui nous a fait savoir qu'elle avait un épanchement pleural droit avec 40% polynéutrophiles, 30% lymphocytes. Le 8 octobre 1964, la malade qui est sous corticoïdes fait une perforation gastrique. Une gastrectomie est pratiquée; suites opératoires agitées, puis amélioration progressive de l'état général.

La malade a été mise au Plaquénil.

Elle est partie récemment en convalescence avec ce traitement.

En résumé.

Découverte d'une hépatomégalie isolée dont l'histologie montre l'aspect réticulaire et inflammatoire. Forte hypergamma-globulinémie, vitesse de sédimentation accélérée, recherche d'anticorps antinucléaires positive. Deux poussées évolutives, l'une fébrile avec une éruption discrète et un syndrome de condensation de la base droite, l'autre explosive avec éruption lupique typique du visage (fig. 1) et présence de cellules de Hargraves (fig. 2).

Tout rentre dans l'ordre sans traitement corticoïde, mais apparaît par la suite un épanchement pleural droit et un syndrome fébrile. Un accident grave de la corticothérapie (perforation gastrique) fait arrêter le traitement corticoïde et instituer une thérapeutique à base de Plaquénil.



Fig. 1. — Aspect de l'éruption lupique

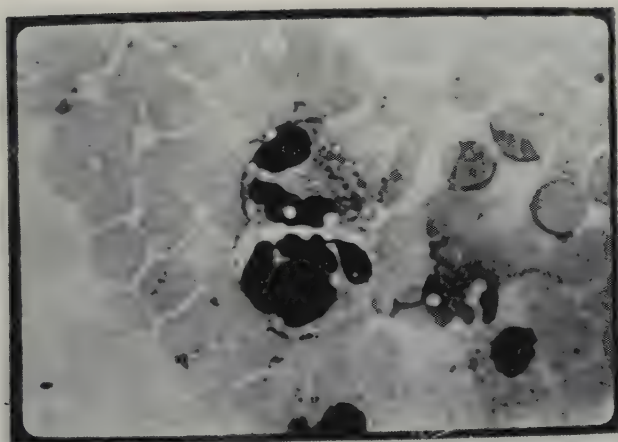


Fig. 2. — Cellules de Hargraves

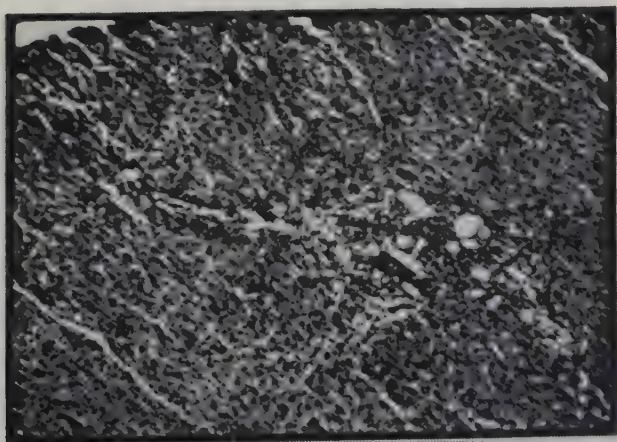


Fig. 3. — Aspect histologique du foie

1) *Du point de vue clinique*, notre observation réalise — moins l'ictère — le type décrit par Mac Kay. Le mode de début a été nettement hépatique avec hépatomégalie isolée, mais à deux reprises, sous des poussées évolutives, sont apparus des signes systémiques: fièvre, pleurite et éruption discrète à type rashes la première fois, éruption explosive cutanée de la face, du thorax et des membres supérieurs typiquement lupique la seconde fois. La seconde poussée a coïncidé avec la présence de cellules de Hargraves. L'évolution ultérieure s'est marquée par une certaine stabilisation sous traitement corticoïde, mais après sa cessation, la fièvre a repris et un épanchement pleural s'est déclaré.

2) *Du point de vue hématologique*, il existait une légère anémie à la fois en hématies et en hémoglobine et une tendance à la leucopénie au moment des poussées (3 000, 4 400). La vitesse de sédimentation fut très accélérée au début 65 - 102, puis plus modérément: 60, 95 - 20, 48.

3) *Du point de vue biologique*.

a) *L'électrophorèse* montra une considérable hypergammaglobulinémie à 52%. La sérum-albumine était basse à 33% pour 81,30 g de Protides totaux, ce qui est inhabituel. Les tests de floculation étaient fortement positifs: Hanger +++, Gros 1,10, Thymol 74°.

b) *La biologie hépatique* proprement dite montrait quelques perturbations: cholestérol total: 1,60, est: 1 g. Transaminases S.G.O.T.: 180 u; S.G.P.T.: 85 u Bilirubine totale 8 mg, ind.: 5 mg. Le couple prothrombique était altéré dans tous ses éléments: Quick: 59%, Prothrombine vraie 53%, Complexe VII 53%. Proaccéléline 68%, Fibrine 3,50. L'épreuve de la B.S.P. montrait une rétention de 86% en 15 minutes, 34% à 45 minutes.

c) *L'immuno-électrophorèse* montra surtout une importante inflation hypergamma-globulinique comme dans la plupart des observations dont celle de Ch. Debray. Les β_1 A., souvent abaissées (observation de Ch. Debray et coll.) étaient normales dans notre cas. La β_2 A., augmentée dans l'observation de Ch. Debray, ne l'était que modérément dans notre cas.

Tableau I. — *Immunoélectrophorèse*

Haptoglobine	très modérée	
α — 2 macroglobuline	très modérée	
β 1 A globuline		normale
β 2 A globuline	modérée	
γ globuline	très importante	
γ globuline anormales	absence	

d) *La recherche des anticorps antinucléaires* n'a pas été pratiquée dans le petit nombre de cas étudiés. Dans notre cas, la réaction fut négative par précipitation et floculation des particules de Bentonite, mais fortement *positive* par immuno-fluorescence. La réaction de fixation du complément fut interprétable (sérum anti-complémentaire). Les tests de Waaler-Rose et du latex furent négatifs (les résultats sont variables dans les autres observations)

Tableau II. — *Anticorps antinucléaires*

I. - Anticorps anti-acide desoxyribonucléique	Réaction de précipitation Réaction de fixation du complément Réaction de floculation des particules de Bentonite	? ininterprétable (sérum anti-complémentaire) — négative
II. - Fixation de complément avec nucléoprotéines	Fixation du complément avec nucléoprotéines Agglutination des particules de Latex	? ininterprétable — négative
III. - Facteurs antinucléaires par immuno-fluorescence	Immuno-fluorescences Dilution de 1/2 000 aspect homogène et moucheté des noyaux Dilution au 1/1 000 aspect moucheté des noyaux	+ positive + positive
IV. - Waaler-Rose	Waalser-Rose	— négatif

e) *L'étude immunohématologique* ne montra rien de particulier, sauf sur la positivité du test de consommation directe de l'antiglobuline sur leucocytes et sur plaquettes (comme dans l'observation de Ch. Debray). Le test de Coombs érythrocytaire fut négatif. Il n'y avait pas d'agglutinines froides, pas de leuco-agglutinines, pas d'anticorps antithrombocytaires. La recherche d'anticorps antifoie, trouvés six fois par Mac Kay, n'a pas été pratiquée.

f) Enfin, la *présence de cellules de Hargraves* fut trouvée dans notre observation, comme dans la majorité des cas d'hépatites lupoides (48 cas sur 56) et à deux reprises (22 cas sur 56). (fig. 2).

Tableau III. — *Etude immuno-hématologique*

Anticorps anti- hématies	Tests globulaires	Iso-anticorps	— négatifs
		Coombs direct Agglutination à 37° des héma- ties malades traitées par un enzyme en milieu albumi- neux	— négatif — négative
	Tests sériques	Agglutination à 37° des héma- ties malades traitées par un enzyme en milieu albumi- neux Agglutines froides complètes	— négative — négatives
		Leuco-agglutines Consommation directe de l'antiglobuline	— négative + positive 3,5 dilution
Anticorps anti- leucocytes	Tests sériques	Thrombo-agglutine froide Thrombo-agglutine chaude Consommation directe de l'antiglobuline	— négative — négative + positive 1 dilution
Anticorps anti- plaquettes			
<i>Conclusion:</i> Présence d'une substance gamma-globulinique se fixant spécifiquement sur les leucocytes et les plaquettes.			

4) *Du point de vue histologique*, notre observation réalise une forme de transition entre le type « hépatitique » qui est une hépatite chronique évolutive (Murray) avec images de nécrose parcellaire (piece-meal necrosis), signe de régénération et intense prolifération de cellules mono-nuclées : plasmocytes, lymphocytes, histiocytes, prédominant dans les régions portales, mais pouvant infiltrer le parenchyme adjacent, parfois avec aspects folliculaires (Mac Kay), et le type « cirrhotique » du type post-nécrotique, avec nodules de régénération séparés par de larges bandes fibreuses et avec prolifération de néo-canalicules biliaires.

Dans notre cas, il n'y avait pas de désorganisation cirrhotique, mais le début du développement d'une sclérose jeune, très infiltrée d'éléments inflammatoires, histiocytaires et même épithélioïdes. Des cellules rondes se groupaient en petits amas dans le parenchyme (fig. 3). Ce passage de la forme hépatitique à la forme cirrhotique, dont notre observation semble témoigner, a été prouvé par des biopsies successives dans les cas de Murray, Page, Bearns et Bartholomew.

La laparoscopie avait confirmé cet aspect hépatique avec foie congestif, légèrement chamois, ferme au palper et périhépatite intense du lobe gauche. La vésicule était grosse, nacrée, bleutée.

DISCUSSION

Trois groupes de faits sont à signaler :

1) L'hépatite lupoïde, dont un des signes les plus caractéristiques est la pauvreté de stigmates spécifiques, contrastant avec la richesse des manifestations cliniques de type systémique et la fréquence de cellules L.E. (Ch. Debray et collab.) :

2) Les affections voisines de l'hépatite lupoïde :

— telles les cirrhoses de type post-nécrotique de la jeune femme décrites par Waldenström (1951) ;

— telles certaines cirrhoses d'étiologie inconnue, apparues chez des jeunes femmes, sans antécédents d'hépatite, existence d'une hypergamma globulinémie, évolution mortelle en 5 ans par insuffisance hépatique (Bongiovanni et Eisenmenger, 1951). En France, Cattani avait posé en même temps le problème de ces cirrhoses avec hypergamma globulinémie, et de leurs rapports avec la macroglobulinémie de Waldenström ;

— telles les cirrhoses décrites en 1956 par Bearn, Kunkel et Slatter de la femme jeune avec épisodes fébriles inexpliqués, des atteintes articulaires fréquentes, un taux élevé de gammaglobuline, amélioration par la cortisone mais évolution mortelle à plus ou moins longue échéance par hémorragie digestive ou coma hépatique progressif ;

— telles ces hépatites subaiguës, associées à un syndrome de Gougerot-Sjögren, rapportées par Urbain et Caroli (1959). Ces auteurs ont décrit la parenté de ce syndrome avec le lupus. Des cas analogues avaient été publiés par Cadman et Arlington ;

— telles ces hépatites chroniques, survenues chez des sujets de moins de 22 ans avec forte hypergamma-globulinémie et fonctions hépatiques très perturbées. Isselbach et Willocx (1961) ont rapporté 33 observations. La durée de survie ne dépassant pas 3 ans.

3) En dehors des hépatites lupoïdes « sans lupus » de certaines « hépatites chroniques actives », proches de l'hépatite lupoïde mais sans test cellulaire L.E. positif, il faudrait poser le problème de l'existence de certaines hépatites qui se présentent comme

une forme viscérale prédominante de lupus, autrement dit, qui revêtent l'allure clinique et biologique d'une hépatite lupoïde, mais accompagnent ou précèdent un tableau de lupus érythémateux généralisé authentique. L'atteinte hépatique n'étant pas une simple localisation contingente du lupus mais au contraire dominant le tableau clinique et possédant des signes histologiques d'hépatite en voie de transformation cirrhotique. Tout se passerait comme si l'hépatopathie primitive déclenchait l'apparition d'un lupus érythémateux disséminé.

Quels sont les éléments qui permettent d'affirmer l'authenticité du lupus ?

Damshek, en 1960, a donné trois critères de diagnostic, spécifiques :

- la cellule L.E.,
- l'éruption faciale,
- les lésions en « onion skin » des vaisseaux de la rate.

En leur absence, il disait ne pouvoir porter qu'un diagnostic de présomption.

En 1961, un groupe d'étude sur les maladies du Collagène (British Medical Journal, 1961), a adopté des critères à exiger pour le diagnostic de lupus :

1) *Un critère obligatoire* : vitesse de sédimentation supérieure à 20 mm à la 1re heure.

2) *Des critères majeurs* :

- soit rash de type lupique,
- soit leucopénie inférieure à 5 000 GB,
- soit mise en évidence du facteur L.E. dans le sang.

3) *Des critères mineurs* :

- arthralgies et épanchement articulaire,
- sérite,
- température,
- rétinite,
- protéinurie.

Selon les auteurs, il faudrait pour le diagnostic de lupus, soit le critère obligatoire, et deux critères majeurs, soit un critère majeur et deux critères mineurs.

F. Siguier, en 1957, présentait comme signes de certitude :

- cellules L.E.,
- facteur d'Haserick,
- corps de Gross.

En 1962, il restreint ces conditions : il demande :

- soit le grand tableau clinique du lupus érythémateux disséminé,
- soit plusieurs cellules de Hargraves, typiques, en nombre suffisant, avec contrôle par test de Haserick.

Sarrazin en 1962 exige trois signes :

- 1) une viscéríte présente ;
- 2) une autre viscéríte présente ou passée ;
- 3) un argument biologique parmi les suivants :
 - a) cellules L.E. confirmées par
 - b) le test L.E.,
 - c) des corps en rosette,
 - d) présence d'anticorps anti DNA,
 - e) une leucopénie,
 - f) une hypergammaglobulinémie,
 - g) une chute de la β 1 A globuline.

Dans l'observation que nous avons présentée, sont réunis le critère obligatoire, 2 critères majeurs et 2 critères mineurs.

CONCLUSION

1) L'autonomie clinique de l' « hépatite lupoïde » est à l'heure actuelle un fait reconnu. Reste entier le problème posé par ses rapports avec le lupus érythémateux disséminé. Les liens seraient de nature immunologique, voire génétique.

2) L'observation que nous avons exposée et commentée situerait une forme d'hépatite lupoïde, dont l'originalité réside dans son évolution particulière : cette hépatite d'allure lupoïde débouche en réalité sur un tableau de lupus érythémateux généralisé qui semble authentique.

Tout se passe comme si l'hépatite, lésion initiale, était l'élément déclenchant l'apparition de bouleversements biologiques et immunologiques du terrain génétique lupique.

Ainsi pourrait s'expliquer le processus de l'hépatite « lupogène » (Varay A. et collab.).

Les composants cellulaires du foie, altérés par une agression hépatique d'origine diverse, devenant antigéniques, stimuleraient le système réticulo-endothélial, qui produirait des anticorps. Ceux-ci attaqueraient secondairement le foie, puis d'autres tissus, cette nouvelle altération « entretenant » les lésions hépatiques et déclenchant l'apparition d'un lupus généralisé.

L'hépatite lupogène, au même titre que certaines lupo-érythématonéphrites, certaines péricardites de nature lupique, pourrait être une forme viscérale prédominante ou préexistante du lupus, forme évoluant d'abord localement, puis se généralisant avec apparition secondaire du grand syndrome immunologique du lupus.

Cette forme correspond bien à notre observation.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Jean ROCHE
Vu le Doyen : G. CORDIER
Vu le Président de Thèse : FAUVERT

BIBLIOGRAPHIE

- ALAGILLE D., GLICENSTEIM M. et LELONG M.
L'hépatite « lupoïde ». Discussion nosologique à propos de deux observations. *Rev. Inter. d'Hépat.* 1963, XIII, 3, 193-213.
- ANDESSEN N., SKAJAEGGESTAD C.
Lupoïd hepatitis. *Act. Med. Scand.* 1962, 171, 385, 389.
- APPELBAUM J.-J., BOB H. et KEM K.
Hepatitis associated with LED. *Gastroenterology* 1961, 766, 771.
- ARIAS-VALEJO.
Hépatitis y lupus eritematoso. *Arch. Dermat. Syphilis* 1950, 62, 829.
- ARONSON A.R., MONTGOMERY M.
Chronic liver disease with a «lupus erythematosus like syndrom». *Arch. of Int. Med.* 1959, 104, 544-552.
- BARBIER.
Syndrom van Sjögren-Gougerot met levercirrose. *Med. Tyd. Geneesk.* 1956, 100, 15.
- BARTHOLOMEW L.C., HAGEDORN A.B., CAIN J.C., BAGGENSTOSS A.H.
Hepatitis and cirrhosis in women with positive clot test for lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.* 1958, 259, 947-966.
- BARTHOLOMEW L.C., CAIN J.C., BAGGENSTOSS A.T., HAGEDORN A.B.
Further observations on hepatitis and cirrhoses in young women with positive clot test for lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1960, 39, 730.
- BEARN A.G., KUNKEL A.G., SLATER R.J.
The problem of chronic liver disease in young women. *Am. J. Med.* 1956, 21, 3.
- BERTHAUX P.
Etude critique des maladies par Auto-anticorps. *Sem. Hôpitaux Paris* 1962, 38, 724.
- BETTLEY F.R.
The L.E. cell. Phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet* 1955, 7, 724.
- BONGIOVANNI A.M., EISENMENGER W.J.
Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. *J. of Clin. Endoc.* 1951, 11, 152, 172.
- BURNET F.M.
New approach to immunology. *New Eng. L.J. Med.* 1961, 264, 24-34.
- CADMAN F.B., ROBERTSON.
Sjögren's Syndrom. *Brit. Med. J.* 1952, 11, 68.
- CATTAN R., DAUSSET J., PARIENTE Ph.
Existe-t-il des cirrhoses d'origine sanguine ? *Presse Méd.* 1951, 59, 1513-1515.
- CATTAN R., AJURIAGUERRA J., CARASSO R., DUSSET J., HOPPELER A., ZERAH Ch.
Anémie hémolytique acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique, syndrome nerveux complexe et syndrome de Gougerot-Sjögren. *Sem. Hôp. Paris* 1952, 28, 801-810.
- CATTAN R., VESIN P., HABIB R.
Les cirrhoses avec dysprotinémie. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie* 1958, 53, 121-136.
- CATTAN R., VESIN P., LIÖZON P., BODIN H.
Cirrhoses et globulines anormales (englobulines et macroglobulines). *Le Sang* 1959, 805-822.
- CATTAN R., CARASSO R., VESIN P. et BURTIN P.
Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue. *Rev. Int. Hépatologie* 1957, 1, 33.
- COHEN S., OLIPA G., SINGER E.J. et POPPER H.
Immunocyto chemical study of γ globuline in liver in hepatitis et post necrotic cirrhosis. *J. exper. Med.* 1960, 111, 285.
- CROSNIER J., SLAMA B. et de MONTERA H.
Les lupoérythématonéphrites. *Presse Méd.* 1960, n° 5 T 68, 148-151.
- COOK G.D., WEDGWOOD R.J.P., CRAIG J.M., HARTMAN J.R. et JANEWAY C.R.
Systemic lupus erythematosus. *Pediatrics.* 1960, 26, 570, 585.
- CZYŻYK A., POIRIER A.
Atrophie subaiguë du foie et hypogamma globulinémie. *Sem. Hôp. Paris* 1961, 37, 1884, 1890.

DAMESHEK W.

What is systemic lupus ? *Arch. Int. Med.* 1960, 106, 162.

DAUSSET J. et MARCHAL G.

Cirrhose hépatique avec une substance sérique anti-foie. *Immunologie. 1er symposium internat.* 1958, 113-130, Berno Schwabe and Co., Verlag. Basel Stuttgart.

DEBRAY Ch., PAOLAGGI J.A., PAOLAGGI J.B.

Hépatite lupoïde. I. *Entretiens de Bichat* 1962 - II. *Revue Intern. Hépatologie* XIII, 6, 1963.

DEBRAY J.

Modifications hématologiques au cours du L.E.D. en dehors de l'étude de la cellule de Hargraves, leur apport au diagnostic et à la conception de la maladie lupique. *Sem. Hôp. Paris* 1962, 38, 46, 36.

DUPERRAT B., Le L.E.D. Flammarion, Paris 1958.

DONIACH D., ROITT I.M. et HUDSON R.V.

Thyroïdite d'auto-immunité associée aux affections hépatiques. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie* 1959, 34, 287, 298.

EATON M.D., MURPHY W.D. et HANDFORD V.L.

Heterogenous antibodies in acute hepatitis. *J. Exp. Med.* 1944, 79, 539, 557.

FAHRLANDER H.

Sur un cas d'hépatite lupoïde. *Rev. Méd. Franç.* 1961, 2, 947.

FIESSINGER N.

Des anticorps hépatiques chez les sujets atteints de cirrhose hépatique en évolution. *J. Physiol. et Path. Gén.*, 108, 10, 671.

FISCHER D.A.

«The lupoïd Hepatitis». Syndrom report of a case followed by serial liver biopsies. *Ann. Intern. Med.* 1962, 57, 988.

GAJDUSEK D.R., MACKAY J.R.

An «Auto-immune» reaction against human tissues antigens in certain acute and chronic diseases. *Arch. Int. Med.* 1958, 101, 9-29.

GLICENSTEIN M.

L'hépatite lupoïde. Discussion nosologique à propos de deux observations. *Thèse, Paris* 1963 (55 p. dactylogr.).

GOOD R.A. et PAGE A.R.

Fatal complications of virus hepatitis in 2 patients with a gamma globulinemia. *Ann. J. Med.* 1960, 29, 804.

GRAY N., MACKAY I.R., TAFT L., WEIDEN S. and WOOD I.L.

Hepatitis, colitis and lupus manifestations. *Am. J. Dig. Diseases* 1958, 3, 481-491.

HARDERS H., DOLL W. (Hambourg).

Das syndrom des «lupoiden hepatitis». Ein betrag zum problem des nosologischen einordnung von leberer Kraukungen mit antinuklearen serum faktoren vier eigene Beobachtungen und literatunbersicht. *Gastroenterologia* 100, oct. 1963, p. 220, 248.

HARVEY A.N., SCHULMAN L.E., TUMULTY P.A., CONLEY C.L., SCHONREICH E.H.

Systemic lupus erythematosus. *Review of the literature et Clinical analyses of 138 cases. Medecine* 1954, 33, 291-437.

HELLER P., ZIMMERMAN H.J., ROZENGVAIG S. and SINGER K.

The L.E. cell phenomenon in chronic hepatic disease. *New Eng. J. Med.* 1956, 254, 1160-1165.

HUNTER F.M., SPARKS R.D. and SALZMAN R.T.

Auto-agglutinins in hepatic disease. *Gastroenterology* 1960, 39, 394-403.

HUTCHINGS H.E. and WIGLEY R.A.D.

Lupoïd hepatitis. *New Zealand J. Med.* 1959, 58, 12.

JOSKE R.A., KING W.E.

«L.E. Cell» phenomenon in active chronic viral hepatitis. *Lancet* 1955, 2, 477.

JUSTIN-BESANÇON L., GRIVAUX M., CHRETIEN J., GUERRE J., COSTE L.

L'hépatite lupoïde. *Sem. Hôp. Paris*, 57-8, 1963, 2811.

JONES W.A., CASTLEMAN.

Liver disease in young women with hyperglobulinemie. *Amer. J. Path.* 40, 35, 1962.

KING J.D.

Lupoid hepatitis with advanced athrophic cirrhosis. Review of the literature and report of a case. *Am. Med. Ass. Arch. of Pathology* 1959, 68, 669-675.

HOFMAN S., JOHNSON G.C., ZIMMERMAN H.J.

Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 1955, 95, 669-676.

KROOK H.

Liver cirrhosis in patients with a lupus erythematosus, like syndrom. *Acta. Med. Scand.* 1961, 169, 713-726.

LEONHARD T.

Familial hypergammaglobulinémie and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1957, 2, 1200-1203.

LODS J.C.

Etude immunologique des affections du foie et du pancréas. *Thèse, Paris* 1962.

MACKAY I.R., TAFT L.I. and COWLING D.C.

Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956, 2, 1323-1326.

MACKAY I.R., TAFT L.I. and COWLING D.C.

Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959, 1, 65-69.

MACKAY I.R. and WOOD I.J.

J. Auto-immunity in liver disease. Progress in liver disease. *Popper and Schaffner, Ed. Grune et Stratton* 1961, p. 39-55.

MACKAY I.R.

The problem of persisting destructive disease of the liver. *Gastroenterology* 1961, 40, 617.

MACKAY I.R., WOOD J.

«Lupoid hepatitis» a comparaison of 22 cases with other types of chronic liver disease. *Quart. J. Med.* 1962, 31, 485.

NASH J.M.

Autoclastic lupoid hepatitis. *Brit. J. Pract.* 1960, 14, 749, 760.

NEUMAN N. et CARUNTU V.

Hépatites chroniques actives avec phénomène L.E. *Rev. Int. Hôp.* 1958, 8, 177-182.

O. BRIEN, GABLE, MACKAY.

Plasmatransaminase activity as an index of the effectiveness of cortisone in chronic hepatitis. *Lancet* 1958, 1, 1245, 1249.

PAGE A.R. et GOOD R.A.

«Plasma cell» hepatitis with special attention to steroid therapy. *Amer. J. Dis. Child.* 1960, 99, 288-314.

RESNECK, McGOVERN.

Granulomatous liver disease, functional hepatic insufficiency et D.L.E. *Gastroenterology* 1959, 37, 472.

ROBINEAUX, BUFFE, KOURILSKY R.

Recherches sur la formation de la cellule de Hargraves. *Ann. Inst. Pasteur* 1956, 91, 109.

ROBSON M.D.

Systemic lupus erythematosus complicating chronic liver disease. *Guy Hosp. Rep.* 1959, 108, 438, 443.

REDEKER, REYNOLDS, KUZME.

The effect of cortisone on S.G.O.T. et S.G.P.T. levels in acute viral hepatitis. *Gastroenterology*, 1961, 40, 560.

ROYER P.

Le lupus E.D. chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris* 1962, 1, 40, 45.

RUSSEL Y., BLATTNER M.D.

Complications of viral hepatitis. *J. Pediatrics* 1961, 58, 596, 599.

SARRAZIN A.

« L'hépatite lupéide » et l'hépatite lupique existent-elles ? *Sem. Hôp. Paris* 1962, 38, 33.

SELIGMANN M.

Données récentes sur le phénomène L.E. et sur les anticorps du lupus érythémateux disséminé. *Presse Médicale* 1961, 69, 1643, 1646.

SELIGMANN M.

Valeur et signification des anticorps antinucléaires pour le diagnostic du lupus érythémateux et la conception générale de la maladie lupique.

SELIGMANN M. et HANAU C.

Etude immuno-électrophorétique du sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé. *Rev. Hématologie* 1958, 13, 239.

SCHENKER S., NASON J.P., LASERSOHN J.T.

L.E. cell. phenomenon in acute hepatitis. *Arch. Int. Med.* 1962, 109, 447, 457.

SHEARN M.A., PIROFSKY B., D.L.E.

Analysis of 34 cases. *Arch. Int. Med.* 1952, 90, 790.

SIGUIER F., BETOURNE C., BADIN J. et BONNET de LA TOUR J.

La cellule d'Hargraves est-elle réellement spécifique du lupus érythémateux disséminé ? *Sem. Hôp. Paris* 1958, 34, 768.

SIGUIER F., BETOURNE C., GODEAU P.

Les avatars de la maladie lupique en médecine interne. *Sem. Hôp. Paris* 1962, 38, 1, 3.

TAFT L.I., MACKAY I.R. and LARKIN L.

Hepatitis complicated by manifestations of lupus erythematosus. *J. Path. Bact.* 1958, 75, 399-404.

TAFT L.I., MACKAY I.R. and COWLING D.G.

Autoclasie: a perpetuating mechanism in hepatitis. *Gastroenterology* 1960, 38, 563-566.

TELFER B., REYNOLDS, HUGH A., ROBERTS, ALLAN, REDEKER.

Hepatitis lupoidis (Los Angeles, California). *Annals of Internal Med.*, oct. 1964.

- TISDALE W.A.
Subacute hepatitis. *New Eng. J. Med.* 1963, 268, 138.
- UPJOHN C.
«L.E. cell» phenomenon associated with chronic hepatitis. *Pric. Roy. Soc. Med.* 1958, 51, 742.
- URBAIN G. et CAROLI J.
Syndrome de Gougerot Sjögren et hépatite subaiguë. *Rev. Mal. Foie* 1959, 34, 300, 308.
- VARAY A., BERTHELOT J., BODIN F., Mlle DURAND F.
Hépatite lupoïde ou hépatite lupogène. *Bulletin de Soc. Méd. Hôp. Paris* 118, 1964, 1038, 1048.
- WALDENSTROM J., LEBER.
Leber blütproteine und nahrungseiweiss. *Deutsche Gesell. J. Verd. u. Staf.* 1950, 15, 113, 121.
- WILKINSON M., SACKER L.S.
The lupus erythematosus cell and its significance. *Brit. Med. J.* 1957, 2, 661-665.
- WILLOCX R.L.G., ISSELBACHER K.J.
Chronic liver disease in young people. Clinical features. An course of 35 patients. *Amer. J. Med.* 1961, 20, 185, 195.
- ZIMMERMANN J.H., HELLER P. and HILL R.P.
Extreme hyperglobulinemia in subacute hepatic necrosis. *New Engl. J. Med.* 1961, 244, 245-249.
- ZINKHAM, CONLEY C.L.
Some factors influencing the formation of L.E. cell. *Bull. Hopkins Hosp.* 98, 102, 1956.

